



**GOBIERNO DE
MÉXICO**



CONACYT
Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología

Monografía sobre el Glifosato

Secretaría Ejecutiva de la Comisión Intersecretarial de Bioseguridad de Organismos Genéticamente Modificados.

15 Abril de 2019.

El glifosato es el herbicida más usado actualmente en todo el mundo. Entre los años 1974 y 2014 se produjeron 8.6 millones de toneladas de glifosato y, derivado de la introducción de los cultivos genéticamente modificados tolerantes al glifosato, su uso se incrementó 15 veces desde 1996. Actualmente, el glifosato se fabrica en numerosos países y tiene diferentes nombres. La formulación comercial de herbicida basado en glifosato más conocido a nivel internacional lleva por nombre “Roundup®”. En México las principales marcas de herbicida con glifosato son Faena®, Cacique 480®, Nobel 62%®, Lafam®, Eurosato® y Agroma®.

La actividad herbicida del glifosato está basada en su capacidad de bloquear la vía enzimática del Shikimato al inhibir a la enzima 5-enolpiruvilshikimato-3-fosfato sintasa (EPSPS), relacionada con la biosíntesis de aminoácidos esenciales (aminoácidos aromáticos como fenilalanina, triptófano y tirosina). Al no haber estos aminoácidos, se detiene la síntesis de proteínas en las células vegetales, el crecimiento de la planta cesa hasta que muere.

En la agricultura comercial el glifosato se utiliza en cantidades de 1.5–2 kilogramos/hectárea (kg/ha) en la etapa pre-cosecha, post-siembra y pre-emergencia; alrededor de 4.3 kg/ha como un spray dirigido en viñas, huertos, pastos, silvicultura y control intensivo de malezas. Aproximadamente el 45% del uso agrícola del glifosato está asociado a los cultivos transgénicos (principalmente maíz, algodón, canola y soya tolerantes a glifosato).

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"



La exposición humana a esta sustancia es generalizada y constante. Se ha detectado la presencia de trazas de glifosato y sus derivados en una gran cantidad de alimentos, particularmente aquellos que contienen cereales producidos de manera tecnificada (el glifosato se asperja previo al periodo de cosecha); o en productos elaborados con maíz o soya genéticamente modificados que fueron rociados con herbicidas a base de glifosato. También se ha detectado la presencia de glifosato en agua potable, vino y cerveza, e incluso en productos de higiene personal (gasas, vendas, compresas, hisopos, etc) elaborados con algodón GM.

En 2015, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) clasificó al glifosato como **probable carcinógeno en humanos**, lo que ha generado una gran preocupación por su uso continuo y desmedido, especialmente en los cultivos (aunque estos no hayan sido modificados genéticamente para tolerar al glifosato) y su aplicación en lugares públicos (parques, jardines). Esta clasificación ha colocado al glifosato en la lista de Pesticida Altamente Peligroso, definida por PAN, la Red Internacional de Acción contra Pesticidas.

Actualmente existe una cantidad significativa de registros que demuestran la toxicidad del glifosato a distintos niveles. Algunos de sus principales efectos son:

Envenenamiento

El glifosato y su producto de degradación AMPA (ácido aminometilfosfónico) se absorben fácilmente por vía oral, tracto digestivo y en menor medida por vía cutánea. Puede detectarse rápidamente en sangre, plasma y orina. Se han reportados muchos casos de envenenamiento y auto-envenenamiento con glifosato o sus formulaciones comerciales; ocasionando muertes principalmente en Asia.

En zonas de Latinoamérica como Brasil o Argentina también se han reportado casos de envenenamiento con glifosato, debido a que este herbicida se asperja con avionetas que rocían sobre comunidades agrícolas. Médicos en Argentina informan de pacientes que presentan vómitos, diarrea, problemas respiratorios y erupciones cutáneas asociadas a la fumigación aérea de glifosato en cultivos transgénicos.

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"



Toxicidad aguda

Se ha detectado que muchas de las formulaciones comerciales resultan más tóxicas que el glifosato puro debido a la adición de ingredientes con mayor toxicidad como el polioxietil amina (POEA) en la formulación comercial del herbicida. POEA es un compuesto del tipo amina que se utiliza como el principal surfactante añadido en el herbicida.

Se ha demostrado que el glifosato es tóxico para ambientes acuáticos, causa irritación ocular y penetra las membranas celulares causando alteraciones y facilitando la entrada del glifosato a las células. Los efectos agudos del glifosato, observados en estudios de laboratorio, incluyen dificultades respiratorias, ataxia y convulsiones. El herbicida *Roundup*® ha causado depresión cardíaca, principalmente debido al surfactante POEA. El hecho de que muchas de las formulaciones comerciales de glifosato contienen otros ingredientes que no están obligados a reportar o que se manejan bajo “secreto industrial” hace que sea más difícil estimar sus efectos tóxicos y los probables riesgos que conlleva su uso ya que estos otros ingredientes, como se ha visto en el caso del POEA, pueden aumentar la toxicidad o la absorción del glifosato en las células humanas.

Toxicidad crónica o a largo plazo

Muchos estudios muestran que los herbicidas a base de glifosato pueden afectar numerosos órganos en mamíferos y vías bioquímicas. Causan la inhibición de numerosas enzimas, alteraciones metabólicas y estrés oxidativo que conducen a una excesiva peroxidación de lípidos en la membrana, daño celular y de tejidos. La genotoxicidad y la alteración endocrina también conducen a efectos dañinos crónicos para la salud y el desarrollo.

El glifosato en bajas concentraciones daña las células del hígado, los riñones y la piel; en este último órgano, provoca envejecimiento y potencialmente cáncer. En Argentina se ha reportado un aumento dramático en los efectos tóxicos a largo plazo en áreas donde los cultivos de soya modificados genéticamente se rocían con glifosato. Estos efectos incluyen cáncer, infertilidad, problemas de embarazo, defectos de nacimiento y enfermedades respiratorias.

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"



GOBIERNO DE
MÉXICO



CONACYT
Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología

La IARC concluyó que existe una fuerte evidencia de que la exposición a glifosato o formulaciones formuladas a base de glifosato es genotóxica y puede inducir estrés oxidativo. Este último mecanismo también se atribuyó al AMPA, el principal metabolito del glifosato. Como resultado, la IARC clasificó al glifosato como **probablemente carcinogénico para los humanos** (Grupo 2A).

Varios estudios han demostrado que el glifosato y/o *Roundup*® causan daño genético en linfocitos y células hepáticas humanas, así como en muchas otras células de distintos animales como linfocitos bovinos; células de médula ósea, hígado y riñón de ratón; células branquiales y eritrocitos de pez; eritrocitos de caimán y embriones de moscas de la fruta entre otros.

Numerosos estudios epidemiológicos, médicos y toxicológicos asocian al glifosato con una mayor incidencia de cáncer de diferentes tipos como: pulmón, melanoma, mieloma múltiple y linfoma no Hodgkin, así como de cavidad oral, colon, recto, páncreas, riñón, vejiga, próstata y leucemia. Esta asociación depende de la dosis y del tiempo de exposición.

Otros estudios han relacionado la exposición al glifosato con una alteración en la expresión de enzimas importantes en humanos y otros mamíferos como la glutatión transferasa, la CYP3A4 y la CYP1A2 y la disrupción de hormonas sexuales en animales y en células humanas *in vitro*. También se ha reportado daño al ADN y alteraciones cromosomales en numerosas especies de peces e insectos. Las implicaciones de los efectos de alteración endocrina pueden ser profundas y de gran alcance, e incluyen una variedad de impactos en el desarrollo que incluyen la diferenciación sexual y de otras células, el metabolismo óseo, el metabolismo hepático, la reproducción, el embarazo, el crecimiento, el desarrollo cerebral y orgánico, la cognición, conductas y enfermedades relacionadas con el sistema endocrino, como cáncer de mama, testículo y próstata, así como trastornos neurodegenerativos y metabólicos (diabetes, obesidad).

Por otro lado, la exposición a herbicidas a base de glifosato, incluso a dosis muy bajas, puede ocasionar problemas reproductivos que incluyen abortos espontáneos, partos prematuros, bajo peso al nacer y defectos de nacimiento. Estudios de laboratorio han demostrado que niveles muy bajos de glifosato, *Roundup*®, POEA y el metabolito AMPA matan a las células umbilicales, embrionarias y

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"



placentarias humanas. *Roundup*® puede matar también a las células testiculares, reducir el número de espermatozoides, aumentar el espermatozoides anormal, retrasar el desarrollo del esqueleto y causar deformidades en los embriones de anfibios.

Existe evidencia muy reciente de que el glifosato puede afectar áreas del cerebro asociadas con la enfermedad de Parkinson, en particular las neuronas dopaminérgicas. Los estudios epidemiológicos y de casos clínicos relacionan la exposición al glifosato con el Parkinson, el Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad (TDAH) y el autismo.

Por último, en años recientes también se ha estudiado el efecto del glifosato sobre las bacterias que habitan en el tracto digestivo (microbiota). Este herbicida puede causar desequilibrios entre la población de bacterias, favoreciendo el crecimiento de las que generan enfermedades y disminuyendo el número de las que nos aportan beneficios. También se encontró que al exponer al *Roundup*® a bacterias dañinas como *E. coli* o *Salmonella*, estas aumentaron su resistencia a antibióticos como kanamicina o ciprofloxacina; lo que podría hacer todavía más grande el problema la resistencia a antibióticos que actualmente es una cuestión de salud pública mundial.

Efectos sobre los ecosistemas

Además de los graves efectos a la salud, el uso indiscriminado de glifosato también ha causado problemas ambientales con efectos directos e indirectos que han impactado tanto en la biodiversidad como en las cadenas alimentarias. Las funciones de los insectos en los ecosistemas, como los servicios naturales de control de plagas y la polinización, se ven comprometidas por la eliminación de vegetación por efecto del glifosato, ya que algunas plantas son esenciales para la mayoría de las especies que realizan estos servicios ambientales.

El glifosato es también un contaminante ambiental muy extendido que se encuentra en los suelos y sedimentos, en una amplia gama de cuerpos de agua superficiales, en aguas subterráneas y el medio ambiente marino. La acumulación de glifosato y sus formulaciones comerciales pueden alterar la composición de las comunidades acuáticas naturales, lo que aumenta el desequilibrio ecológico y da

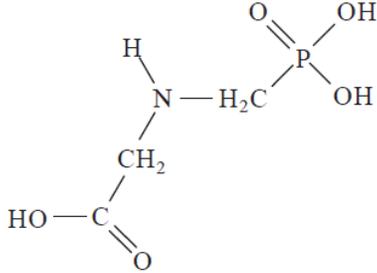
"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"



lugar a la proliferación de algas nocivas, como se ha visto recientemente en aguas del Golfo de México y del Caribe, donde desembocan los ríos que pasan por la franja maicera de Estados Unidos.

Otro de los efectos ambientales del uso de glifosato es la evolución de resistencia al glifosato en algunas especies vegetales. Esta resistencia se ha atribuido al uso repetido de glifosato en cultivos transgénicos, en la agricultura sin labranza y agricultura intensiva. Algunas variedades resistentes han resultado de una evolución gradual de las especies de malezas expuestas, y algunas otras del flujo de genes de cultivos transgénicos a parientes silvestres.

Tan extendida está actualmente la resistencia al herbicida glifosato, que Dow ha desarrollado un maíz genéticamente modificado tolerante tanto al herbicida 2,4-D (2,4-diclorofenoxiacético) como al glifosato, y Monsanto ha desarrollado una semilla de soya tolerante tanto al herbicida dicamba como al glifosato.

NOMENCLATURA	ESTRUCTURA
<p>Nombre común: Glifosato</p> <p>IUPAC: <i>N</i>-fosfonometil-glicina</p> <p>Presentaciones: sal de amonio, sal de isopropil amina, glifosato ácido, sal potásica.</p> <p>Nombres comerciales: <i>Abundit Extra</i>®; <i>Credit</i>®; <i>Xtreme</i>®; <i>Glifonox</i>®; <i>Glyphogan</i>®; <i>Ground-Up</i>®; <i>Rodeo</i>®; <i>Roundup</i>®; <i>Touchdown</i>®; <i>Tragli</i>®; <i>Wipe Out</i>®; <i>Yerbimat</i>®</p> <p>En México: <i>Faena</i>®, <i>Cacique 480</i>®, <i>Nobel 62%</i>®, <i>Lafam</i>®, <i>Eurosato</i>® y <i>Agroma</i>®.</p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>Fórmula condensada: C₃H₈NO₅P</p>
DESCRIPCIÓN	PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS
<p>El glifosato ácido es un sólido cristalino incoloro e inodoro. Está formulado como una sal que consiste en el ácido desprotonado del glifosato y un catión: isopropilamina, amonio o sodio. En algunas formulaciones puede contener más de una de estas sales.</p>	<p>Solubilidad en agua: de la forma ácida: 11.6 g/L a 25 °C.</p> <p>Solubilidad en otros solventes: insoluble en acetona, etanol y xileno.</p>

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"



<p>Se utiliza como herbicida sistémico de post-emergencia, de amplio espectro no selectivo que mata todo tipo de plantas, incluidas las gramíneas, plantas perennes, vides, arbustos y árboles.</p>	<p>Densidad: 1.704 kg/m³ Masa molar: 169.014 g/mol</p>
<p style="text-align: center;">PRODUCCIÓN</p> <p>Existen 91 productores en 20 países, generando un volumen de producción de 720 000 toneladas en 2012, de las cuales China produce el 40%. Se estima que actualmente se produce el doble de la cantidad necesaria, lo que lleva al abaratamiento de precios y a un uso todavía más indiscriminado.</p>	
<p style="text-align: center;">COADYUVANTES /COMPONENTES AÑADIDOS</p> <p>Muchas de las formulaciones comerciales de glifosato contienen otros ingredientes que no están obligados a reportar y que pueden aumentar la toxicidad o la absorción del glifosato. Algunos de estos ingredientes encontrados en marcas comerciales son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • POEA: polioxietilen-alkil-amina. Es una amina derivada del sebo de ganado que se utiliza como el principal surfactante añadido. Es tóxico para ambientes acuáticos, causa irritación ocular y penetra las membranas celulares causando alteraciones y facilitando la entrada del glifosato a las células. • Polietilenglicol: otro surfactante que causa alteraciones genéticas, afecta la fertilidad y puede provocar anemia. • Sal de sodio de o-fenilfenol: es altamente irritante para la piel y causa alteraciones genéticas y cáncer. 	
<p style="text-align: center;">USOS</p> <p>El glifosato es el herbicida más utilizado a nivel mundial. Se han producido 8.6 millones de toneladas de 1974 al 2014. Con la introducción de cultivos transgénicos resistentes (<i>Roundup® Ready</i> o RR) su uso se incrementó 15 veces desde 1996.</p> <p>Agricultura: Se utiliza en cantidades de 1.5–2 kg/ha para pre-cosecha, post-siembra y pre-emergencia; alrededor de 4.3 kg/ha como un spray dirigido en viñas, huertos, pastos, silvicultura y control intensivo de malezas, y unos 2 kg/ha como herbicida acuático. El 45% de su uso se debe a cultivos transgénicos de maíz, algodón, canola y soya resistentes.</p> <p>Usos domésticos: Es el segundo herbicida más utilizado en usos domésticos, en EUA se consumen para este fin 2000- 4000 toneladas por año.</p> <p>Otros usos: se utiliza para combatir la hierba que crece al lado de las carreteras. Desde el año 2000 se utiliza como parte de un programa antidrogas para eliminar plantaciones de cocaína en Colombia y marihuana en México.</p>	

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"



MECANISMO DE ACCIÓN

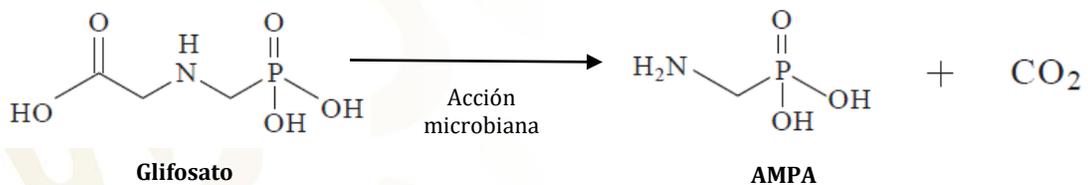
Su efecto herbicida se produce principalmente por su capacidad de bloquear la vía enzimática del Shikimato, evitando entonces la producción de aminoácidos esenciales (aminoácidos aromáticos como fenilalanina, triptófano y tirosina). Al no haber estos aminoácidos, no se sintetizan proteínas, el crecimiento de la planta cesa y por lo tanto hay muerte celular.

ABSORCIÓN Y DEGRADACIÓN EN SUELOS

Una vez en el ambiente, el glifosato se absorbe en suelos y puede ser detectado en suelos, agua superficial y subterránea y aire. Es degradado por bacterias a AMPA (ácido aminometilfosfónico), metabolito con mayor facilidad de acumulación.

FUENTES DE EXPOSICIÓN Y CONTAMINACIÓN

La exposición principal es la ocupacional (personas que trabajan en campo y aplican el herbicida) o que viven cerca de las zonas agrícolas donde se esparce a veces con avionetas; como los poblados en la Patagonia Argentina. También se da la exposición no ocupacional, que puede afectar incluso a más personas por la presencia del glifosato en otros ambientes fuera del agrícola y en productos del campo y/o sus derivados que lo contienen. Se ha detectado residuos de glifosato en numerosos tipos de alimentos, en particular los que contienen cereales (donde se usa como desecante) y en los productos derivados de maíz y soya transgénicos que van desde harinas y productos fritos hasta otros cuyo ingrediente principal no es el transgénico pero que contienen almidón de maíz o lecitina de soya como aditivos; por ejemplo, en galletas para niños o chocolates. También se ha detectado en agua potable, vino y cerveza, e incluso en productos no alimenticios derivados del algodón GM.



Reacción de degradación microbiana del glifosato

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

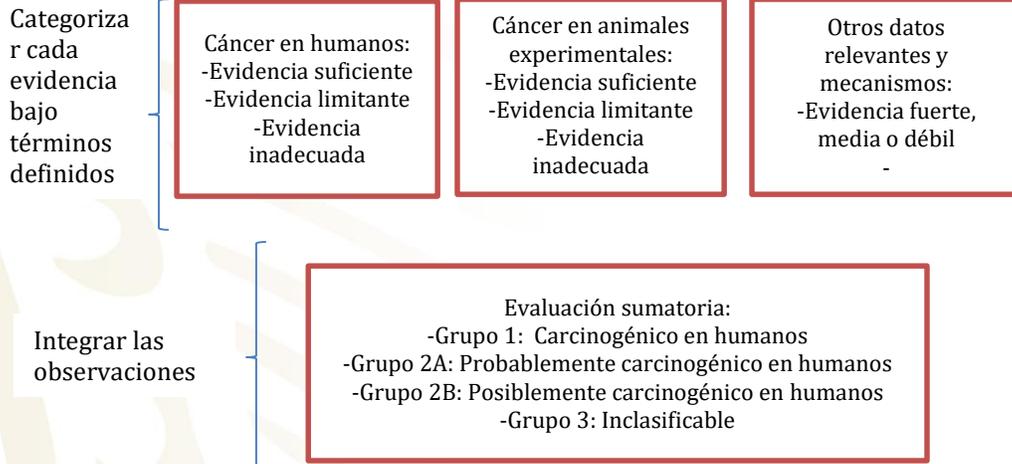


ABSORCIÓN Y ELIMINACIÓN	
<p>El glifosato y su metabolito AMPA se absorben fácilmente por vía oral, tracto digestivo y en baja medida por vía cutánea y se detectan rápidamente en sangre, plasma y orina. De la cantidad absorbida, el 15%-29% se excreta por la orina, 2% por el aire espirado y 70% restante por las heces. La principal bioacumulación ocurre en hígado y riñones.</p> <p>El 97% de la dosis oral se elimina sin cambios, su único metabolito es el AMPA. Tiene una vida media de aproximadamente dos días.</p>	
TOXICIDAD EN HUMANOS	
TOXICIDAD AGUDA	TOXICIDAD CRÓNICA
<p>Muchas de las formulaciones comerciales resultan más tóxicas que el glifosato puro por la adición de ingredientes con mayor toxicidad como el POEA. Esto no significa que el glifosato no sea tóxico por sí mismo. A pesar de eso, la OMS clasifica al glifosato como “potencialmente tóxico si se ingiere”.</p> <p>Los efectos agudos del glifosato, observados en estudios de laboratorio, incluyen dificultades respiratorias, ataxia y convulsiones. El <i>Roundup</i>® ha causado depresión cardíaca, principalmente debido al surfactante POEA.</p>	<p>Muchos estudios muestran que los herbicidas a base de glifosato pueden afectar numerosos órganos en mamíferos y vías bioquímicas. Causan la inhibición de numerosas enzimas, alteraciones metabólicas y estrés oxidativo que conducen a una excesiva peroxidación de lípidos en la membrana y daño celular y de tejidos. La genotoxicidad y la alteración endocrina también conducen a efectos dañinos crónicos para la salud y el desarrollo.</p> <p>El glifosato es una sustancia de la clase 2A, probablemente carcinogénico para humanos según la IARC (Agencia Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer)</p>

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"



La clasificación de la IARC, órgano parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del glifosato como probablemente carcinogénico, se realizó con la siguiente metodología:



Por lo tanto, esta clasificación es el resultado de analizar los diferentes estudios que existen sobre la toxicidad del glifosato, en pruebas experimentales, con animales o células humanas y por supuesto con grupos de pacientes que han resultado afectados por este herbicida.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Aunque todavía se habla de una controversia sobre los efectos del glifosato a la salud, son cada vez más los trabajos que demuestran los efectos negativos que este herbicida y sus formulaciones comerciales generan. Estudios médicos y toxicológicos lo asocian con una mayor incidencia de cáncer de diferentes tipos como: pulmón, melanoma, mieloma múltiple y linfoma no Hodgkin, así como de cavidad oral, colon, recto, páncreas, riñón, vejiga, próstata y leucemia. Esta asociación depende de la dosis y del tiempo de exposición.

Otros estudios han relacionado la exposición al glifosato con una alteración en la expresión de enzimas importantes en humanos y otros mamíferos como la glutatión transferasa, la CYP3A4 y la CYP1A2 y la disrupción de hormonas sexuales en animales y en células humanas *in vitro*. También se ha reportado daño al ADN y alteraciones cromosomales en numerosas especies de peces e insectos.

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"



En años recientes también se ha estudiado el efecto del glifosato sobre las bacterias que habitan en el tracto digestivo (microbiota). Este herbicida puede causar desequilibrios entre la población de bacterias, favoreciendo el crecimiento de las que generan enfermedades y disminuyendo el número de las que nos aportan beneficios. También se encontró que al exponer al *Roundup*® a bacterias dañinas como *E. coli* o *Salmonella*, estas aumentaron su resistencia a antibióticos como kanamicina o ciprofloxacina; lo que podría hacer todavía más grande el problema la resistencia a antibióticos que actualmente es una cuestión de salud pública mundial.

Referencias:

Arellano Aguilar O y Montero Montoya R (2017). El glifosato y los cultivos transgénicos en F. Bejarano González (Ed. y Coord.), Los plaguicidas Altamente Peligrosos en México (pp. 153-166). Edo. Mex, México: RAPAM.

IARC (2017). Some Organophosphate Insecticides and Herbicides en: IARC Monographs On The Evaluation Of Carcinogenic Risks To Humans. Lyon: International Agency for Research on Cancer. Disponible en: <https://monographs.iarc.fr/iarc-monographs-on-the-evaluation-of-carcinogenic-risks-to-humans-4/> (Consultada en marzo de 2019).

Watts M, Clausing P, Lyssimachou A, Schütte G, Guadagnini R, Marquez E (2016). Glyphosate monograph. Ed. Pesticide Action Network International (PAM), 96 p.

Garibaldi LA, Steffan-Dewenter I, Kremen C, et al. 2011. Stability of pollination services decreases with isolation from natural areas despite honey bee visits. *Ecol Lett* 14(10):1062-72.

Heu C, Elie-Caille C, Mougey V, Launay S, Nicol L. 2012a. A step further toward glyphosate-induced epidermal cell death: Involvement of mitochondrial and oxidative mechanisms. *Environ Toxicol*

Stella J, Ryan M. 2004. Glyphosate herbicide formulation: a potentially lethal ingestion. *Emerg Med Australas* 16(3):23-9. *Pharmacol* 34:144-53.

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"



**GOBIERNO DE
MÉXICO**



CONACYT
Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

San Borja 938. Colonia del Valle. Alcaldía Benito Juárez. C. P. 03100. Ciudad de México
(55) 5575 6878 / 5575 7618 / 5575 6685 www.conacyt.gob.mx/cibiogem